

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-104-113
УДК 616.33-006.6-08

Для цитирования: *Маркович В.А., Тузиков С.А., Родионов Е.О., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Цыганов М.М., Левонян Л.В., Миллер С.В., Подолько Д.В., Цыденова И.А., Ибрагимова М.К.* Рак желудка: современные подходы и перспективы лечения при канцероматозе брюшины (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 104–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-104-113

For citation: *Markovich V.A., Tuzikov S.A., Rodionov E.O., Litvyakov N.V., Popova N.O., Tsyganov M.M., Levonyan L.V., Miller S.V., Podolko D.V., Tsydenova I.A., Ibragimova M.K.* Gastric cancer: modern approaches and prospects of treatment for peritoneal carcinomatosis (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 104–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-104-113

РАК ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ КАНЦЕРОМАТОЗЕ БРЮШИНЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

**В.А. Маркович¹, С.А. Тузиков^{1,2}, Е.О. Родионов^{1,2}, Н.В. Литвяков^{1,3},
Н.О. Попова¹, М.М. Цыганов^{1,3}, Л.В. Левонян¹, С.В. Миллер¹, Д.В.
Подолько¹, И.А. Цыденова^{1,3}, М.К. Ибрагимова^{1,3}**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск¹
Россия, 634050, Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru¹
Сибирский государственный медицинский университет²
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2²
Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия³
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36³

Аннотация

Рак желудка (РЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. У 50–65 % пациентов с РЖ, на момент первичного обращения имеются отдаленные метастазы. Канцероматоз брюшины представляет собой основной и наиболее неблагоприятный вид прогрессирования первичного РЖ, который встречается у 14–43 % пациентов. **Цель исследования** – освещение современных методов лечения рака желудка с перитонеальным канцероматозом. **Материал и методы.** Поиск источников был осуществлен в международных системах PubMed, Medline, Cochrane Library, Elibrary. В результате литературного поиска первично было получено 136 статей, по изучаемой тематике. В окончательный анализ вошли 46 исследований, соответствующих заданным параметрам. **Результаты.** Приведен обзор современных методов лечения РЖ с канцероматозом брюшины: CRS – циторедуктивная хирургия, HIPEC – сочетание циторедуктивной хирургии и интраоперационной внутрибрюшной гипертермической химиотерапии; неoadъювантная внутрибрюшная химиотерапия (NIPS) и PIPAC – внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением. Проведен анализ результатов крупных рандомизированных исследований и метаанализов, с оценкой их преимуществ и ограничений. **Заключение.** Индекс перитонеального канцероматоза (PCI) и степень циторедукции (CCR), являются двумя ключевыми прогностическими факторами для увеличения медианы общей выживаемости. Уменьшив количество опухолевой массы за счет циторедукции, можно позволить опухолевым клеткам повторно войти в пролиферативную фазу клеточного цикла и, возможно, сделать их более чувствительными к противоопухолевым агентам. Гематоперитонеальный барьер является основной причиной, которая препятствует эффективной доставке лекарств из системного кровотока в брюшную полость, из-за чего влияние системной химиотерапии на перитонеальные метастазы крайне ограничено. Внутрибрюшная химиотерапия предлагает более эффективную и интенсивную региональную

терапию, создавая так называемое «депо» химиопрепарата, и тем самым пролонгировать действие вводимых препаратов. Циторедуктивная хирургия в сочетании с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией (CRS + HIPEC) в качестве комплексной стратегии лечения РЖ с ПК с использованием комбинации хирургической резекции, цитотоксической химиотерапии, гипертермической абляции опухоли и гидродинамической промывки предлагает многообещающие преимущества.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, циторедуктивная хирургия, гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия.

GASTRIC CANCER: MODERN APPROACHES AND PROSPECTS OF TREATMENT FOR PERITONEAL CARCINOMATOSIS (LITERATURE REVIEW)

V.A. Markovich¹, S.A. Tuzikov^{1,2}, E.O. Rodionov^{1,2}, N.V. Litvyakov^{1,3},
N.O. Popova¹, M.M. Tsyganov^{1,3}, L.V. Levonyan¹, S.V. Miller¹, D.V. Podolko¹,
I.A. Tsydenova^{1,3}, M.K. Ibragimova^{1,3}

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia.

E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru¹

Siberian State Medical University²

2, Moskovsky Trakt, 634050, Tomsk, Russia²

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia³

36, Lenin Ave., 634050, Tomsk, Russia³

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common cancers worldwide. The majority of newly diagnosed gastric cancer cases present with distant metastases. Peritoneal carcinomatosis (PC) is the most unfavorable type of progression of primary GC, which occurs in 14–43 % of patients. **The purpose of the study** was to highlight modern approaches to the treatment of GC with PC. **Material and Methods.** We analyzed 136 publications available from PubMed, Medline, Cochrane Library, and Elibrary databases. The final analysis included 46 studies that met the specified parameters. **Results.** The modern approaches to the treatment of GC with peritoneal carcinomatosis were reviewed, namely: cytoreductive surgery (CRS), combination of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC); neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (NIPS) and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). The results of large randomized trials and meta-analyses were analyzed. Benefits and limitations of these trials were assessed. **Conclusion.** The peritoneal cancer index (PCI) and the level of cytoreduction are two key prognostic factors for increasing the median overall survival. By reducing tumor volume through cytoreductive surgery, it is possible to allow tumor cells to re-enter the proliferative phase of the cell cycle and make them more sensitive to antitumor agents. The hematoperitoneal barrier is the main reason that prevents the effective delivery of drugs from the systemic bloodstream to the abdominal cavity, which is why the effect of systemic chemotherapy on peritoneal metastases is extremely limited. Intraperitoneal chemotherapy offers a more effective and intensive regional therapy, creating a so-called «depot» of a chemotherapy drug, thereby prolonging the effect of the administered drugs. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS + HIPEC) using the combination of surgical resection, cytotoxic chemotherapy, hyperthermic ablation of the tumor and hydrodynamic flushing, is a promising approach in the treatment of GC with peritoneal carcinomatosis.

Key words: peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy, intraperitoneal aerosol chemotherapy.

Рак желудка (РЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Согласно данным официальной статистики, 10 лет назад рак желудка в России в структуре онкологической заболеваемости занимал 2-е место (10 %) [1]. По данным 2019 г., РЖ занимает 5-е место в мире и 6-е место (5,7 %) в России по распространенности злокачественных новообразований,

являясь третьей в мире и второй (9,3 %) в России причиной смерти онкологических пациентов [2, 3]. У 50–65 % пациентов с РЖ на момент первичного обращения имеются отдаленные метастазы [4, 5]. Канцероматоз брюшины представляет собой один из частых и наиболее неблагоприятных видов прогрессирования первичного РЖ, который встречается у 14–43 % пациентов [6].

Для пациентов с РЖ с канцероматозом брюшины в настоящее время нет общепризнанных стандартов лечения [1, 5–7]. Попытки оперативного лечения чаще всего завершаются эксплоративной лапаротомией, т.к. опухоль признается нерезектабельной [7]. При угрозе кровотечения из распадающейся опухоли, декомпенсированном стенозе, перфорации оперативное лечение носит санирующий характер и выполняется только по жизненным показаниям, при этом наблюдаются высокий риск осложнений и послеоперационная летальность [8]. В настоящее время системная химиотерапия (ХТ) рассматривается в качестве основного метода лечения диссеминированного РЖ. Вместе с тем частота объективного ответа не превышает 14–25 %, а медиана выживаемости составляет 8–10 мес [6]. При отсутствии осложнений РЖ отдают предпочтение паллиативной химиотерапии. В 2016 г. в исследовании REGATTA, проведенном в Японии, Южной Корее и Сингапуре, показано, что у пациентов с неосложненным РЖ IV стадии и одной локализацией отдаленных метастазов (печень, брюшина или парааортальные лимфатические узлы) паллиативная гастрэктомия с последующей ХТ не улучшает выживаемость, по сравнению с лекарственной терапией, а в некоторых подгруппах даже ухудшает результаты лечения [7].

Наиболее важным и независимым предоперационным негативным фактором прогноза у пациентов, перенесших резекцию R0 по поводу РЖ, является положительная цитология смывов с брюшной полости. Согласно 7-му издания Руководства по стадированию Американского объединенного комитета по раку (AJCC), наличие положительной цитологии классифицируется как M1, даже при отсутствии видимых перитонеальных имплантатов [9, 10]. В зависимости от T-стадии частота цитологически положительного заболевания варьирует в широких пределах, достигая 30 %, при этом почти в 20 % присутствует макроскопический перитонеальный канцероматоз [10]. Среди всех видов рака пищеварительного тракта РЖ имеет самый высокий уровень рецидивов в брюшной полости, частота которых приближается к 40–60 % после радикальной гастрэктомии, даже при расширенной лимфаденэктоми [11]. Таким образом, перитонеальный канцероматоз является причиной почти 60 % смертей от рака желудка [12].

Выживаемость пациентов с карциномой желудка и перитонеальным канцероматозом была и остается крайне низкой: от 2,2 до 8,8 мес без лечения до 5,6–11,8 мес при системной химиотерапии. Пятилетняя выживаемость у таких пациентов отсутствует, 80 % из них погибают в течение первого года после постановки диагноза [13]. Ухудшение качества жизни и уменьшение ее продолжительности при прогрессировании заболевания обусловлены развитием таких осложнений, как многоуровневая кишечная непроходимость, некон-

тролируемый злокачественный асцит, недоедание и кахексия [14]. Перитонеальный канцероматоз (ПК) считается вариантом системного распространения заболевания [15].

Целью исследования явилось освещение современных методов лечения рака желудка с перитонеальным канцероматозом.

Материал и методы

Поиск источников был осуществлен в международных системах PubMed, Medline, Cochrane Library, Elibrary. Запрос проводился по следующим ключевым словам: рак желудка, перитонеальный канцероматоз, циторедуктивная хирургия, гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, неоадьювантная внутрибрюшная и системная химиотерапия. В результате литературного поиска было получено 136 статей по изучаемой тематике, за период с 1982 по 2021 г. В окончательный анализ вошли 46 исследований, соответствующих заданным параметрам. Однако всего 5 исследований являются рандомизированными, и в 4 исследованиях произведен метаанализ. Приведен обзор современных методов лечения РЖ с канцероматозом брюшины: CRS – циторедуктивная хирургия, HIPEC – сочетание циторедуктивной хирургии и интраоперационной внутрибрюшной гипертермической химиотерапии; неоадьювантная внутрибрюшная химиотерапия (NIPS) и PIPAC – внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением. Проведен анализ результатов крупных рандомизированных исследований и метаанализов, с оценкой их преимуществ и ограничений.

Результаты

Неоадьювантная интраперитонеальная и системная химиотерапия (NIPS – neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy)

В 2006 г. предложена новая терапевтическая стратегия двунаправленной химиотерапии для пациентов с РЖ с перитонеальным канцероматозом, состоящая из неоадьювантной внутрибрюшинной и системной химиотерапии [16]. Данная комбинация в неоадьювантном режиме направлена на предотвращение перитонеальных метастазов. Такой подход имеет решающее значение для лечения РЖ. Попытки контролировать ПК после его развития считаются бесполезными. Гематоперитонеальный барьер является основной причиной, которая препятствует эффективной доставке агентов из системного кровотока в брюшную полость, из-за чего влияние системной химиотерапии на перитонеальные метастазы крайне ограничено [17]. Проведен ряд клинических исследований, изучающих интраперитонеальное введение противоопухолевых препаратов, которые показали обнадеживающие результаты [16].

У части пациентов (33–42 %), с положительной цитологией асцитического отделяемого до лечения, после нескольких курсов системной и интраперитонеальной ХТ при повторном исследовании асцитического отделяемого опухолевые клетки не были обнаружены [17]. Таким образом, были созданы благоприятные условия для последующего оперативного лечения [18]. Внутривнутрибрюшная ХТ по сравнению с системной имеет ряд преимуществ: препараты, вводимые интраперитонеально, действуют непосредственно на метастатические очаги на поверхности брюшины и на свободные раковые клетки в брюшной полости; создается более высокая концентрация препарата в брюшной полости, по сравнению с внутривенным введением; за счет медленного всасывания в системный кровоток увеличивается период полувыведения и снижается системная токсичность некоторых цитостатиков [18]. По сравнению с традиционной системной ХТ внутривнутрибрюшная химиотерапия предлагает более эффективную и интенсивную региональную терапию. Внутривнутрибрюшное введение противоопухолевых препаратов может создать так называемое депо химиопрепарата, увеличить концентрацию лекарственных препаратов в брюшной полости и тем самым пролонгировать действие вводимых препаратов [19].

Однако у внутривнутрибрюшной химиотерапии есть несколько недостатков, из них основным является ограниченная проникающая способность. Глубина проникновения паклитаксела (РТХ), введенного внутривнутрибрюшно, достигает приблизительно 100–200 мкм от поверхности опухоли согласно данным визуализации флуоресцентной микроскопии [20]. Предполагается, что использование препаратов с благоприятной фармакокинетикой (медленное и нестабильное поступление в системный кровоток) при внутривнутрибрюшной химиотерапии будет оптимальным локорегионарным лечением. При этом сочетание внутривнутрибрюшной и системной ХТ за счет суммации эффектов может позитивно отразиться на качестве жизни и общей выживаемости пациентов [21].

Для оценки эффективности и токсичности NIPS Y. Yonemura et al. [16] предложили проспективное исследование фазы II у пациентов с РЖ с ПК. С помощью лапароскопии, лапаротомии с биопсией или цитологического исследования асцита они выявляли пациентов с синхронными метастазами в брюшину (при отсутствии других отдаленных метастазов). Во время диагностической операции, пациентам имплантировалась перитонеальная порт-система [17]. Перед химиотерапией проводилось цитологическое исследование асцитического отделяемого. Для внутривнутрибрюшной химиотерапии использовались Таксотер 40 мг и Карбоплатин 150 мг, на водной нагрузке. Внутривенно, в тот же день, вводили Метотрексат 100 мг/м² и 5-фторурацил 600 мг/м² в 100 мл физиологического раствора в

течение 15 мин. Этот режим проводился с интервалом в 7 дней, в количестве 2 циклов. После 2-го цикла повторяли цитологическое исследование смыва брюшины. Положительная цитология являлась критерием для проведения еще 2 циклов неoadьювантной ХТ. В случае отрицательной цитологии выполняли контрольное обследование (гастроскопию, ультразвуковое исследование и компьютерную томографию, при необходимости лапароскопию). В случае, если опухоли не показывали заметных изменений, продолжали химиотерапию. Целью режима NIPS был полный или почти полный ответ на метастазы на поверхности тонкой кишки. Гастрэктомия и париетальная перитонэктомия, для выполнения полной циторедукции, проводились в том случае, если перитонеальные метастазы на поверхности тонкой кишки были устранены с помощью NIPS. Однако более чем у половины пациентов канцероматоз продолжал прогрессировать, несмотря на терапию [17, 19].

Для контроля перитонеальной диссеминации внутривнутрибрюшная химиотерапия может оказаться разумной и многообещающей стратегией лечения РЖ с канцероматозом брюшины, только в случае выполнения ее после оптимального циторедуктивного оперативного лечения [19]. В настоящее время в качестве перитонеального агента активно обсуждается вопрос о применении паклитаксела. Внутривнутрибрюшное введение паклитаксела впервые было применено при лечении рака яичников с перитонеальным канцероматозом [20]. Его клинические эффекты были подтверждены несколькими клиническими испытаниями [22]. Из-за своей большой молекулярной массы и высокой растворимости в жирах паклитаксел медленно всасывается через лимфатическую систему после интраперитонеального введения, что приводит к высокой концентрации этого лекарственного средства в брюшной полости [23].

Циторедуктивная хирургия (cytoreductive surgery)

Метод подразумевает удаление первичной опухоли и макроскопически видимых метастатических очагов. Впервые такой подход метод был применен в 1994 г. при лечении псевдомиксомы брюшины с обширным поражением брюшины [24, 25]. CRS при раке желудка состоит из гастрэктомии в едином блоке с большим и малым сальниками, адекватной лимфодиссекции – D2, при необходимости с расширением до D3, перитонэктомии, кроме того, у женщин при метастатическом поражении яичников выполняется двусторонняя аднексэктомия.

Основоположником циторедуктивной хирургии является Р.Н. Sugarbaker, который разработал объемы перитонэктомии, необходимые при раке желудка [26]. Эпигастральная перитонэктомия включает удаление предшествующего послеоперационного рубца с предбрюшинной эпигастраль-

ной жировой клетчаткой, мечевидным отростком, круглыми и серповидными связками. При переднебоковой перитонэктомии удаляют большой сальник с передним слоем брюшины брыжейки поперечно-ободочной кишки, брюшину правого бокового канала вдоль аппендикулярного отростка и в правом подпеченочном пространстве. Иногда также необходимо удалить брюшину правого и левого боковых каналов. При поддиафрагмальной перитонэктомии удаляют брюшины медиальной половины правого и левого куполов диафрагмы, а также левой треугольной связки. Перитонэктомия сальниковой сумки начинается с холецистэктомии, а затем удаляются брюшина и клетчатка, покрывающая ворота печени, гепатодуоденальную связку и дно сальниковой сумки, включая брюшину, покрывающую поджелудочную железу. При тазовой перитонэктомии с помощью электрокоагуляции удаляется брюшина из кармана Дугласа. Иногда при тазовой перитонэктомии выполняют переднюю резекцию прямой кишки (при канцероматозе ректосигмоидного отдела толстой кишки) [27].

Р.Н. Sugarbaker [26] и Y. Yonemura et al. [12] сообщили о средней выживаемости 15,8 мес для пациентов, которые получили хирургическое вмешательство, по сравнению с 9,7 мес без оперативного лечения. Однако результаты CRS при раке желудка с отдаленными метастазами, при которых удаляют не только первичную опухоль, но и резектабельные метастатические очаги, не столь однозначны. Исследование AIO-FLOT3, проведенное в Германии в 2013 г., показало улучшение выживаемости больных раком желудка с ограниченными отдаленными метастазами, которым проводилась неoadьювантная химиотерапия по схеме FLOT с последующей операцией. В исследование включено 252 пациента, разделенных на 3 группы. В первую группу (А) был включен 51 пациент с резектабельным РЖ. Во вторую (В) – 60 больных с ограниченными метастазами, включая поражение забрюшинных лимфатических узлов у 45 %, солитарные метастазы в печени – у 18,3 %, в легких – у 16,7 %, канцероматоз брюшины – в 6,7 % случаев. В третью группу (С) вошли 127 больных с распространенным метастатическим поражением, не подлежащих циторедуктивной операции. В группе В у 36 из 67 больных выполнены циторедуктивные операции, при этом медиана общей выживаемости составила 22,9 мес по сравнению с 10,7 мес в группе С. Авторами сделан вывод о потенциальной эффективности циторедуктивных операций при раке желудка с ограниченным метастатическим поражением при условии хорошего ответа на лекарственную терапию [28].

За последние годы в мировой литературе все чаще появляются сообщения об успешном выполнении условно «радикального» хирургического вмешательства (R0) у пациентов с исходно нерезектабельным диссеминированным РЖ после положи-

тельного ответа на неoadьювантную химиотерапию, проводимую первым этапом [28, 29]. Применение агрессивной трех- (FLOT, DCF) и даже четырехкомпонентной (FOLFIRINOX) лекарственной терапии в некоторых случаях значительно сокращает объем поражения и позволяет выполнить циторедуктивную операцию. Данный подход получил название «конверсионная хирургия» [29].

Гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия (HIPEC – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy)

Данная методика основана на комбинации двух синергичных противоопухолевых воздействий – внутрисполостного введения высоких доз цитостатиков и локальной гипертермии. Локальная гипертермия (39–43 °С) не только обладает собственным цитотоксическим действием на опухолевые клетки, но и повышает чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам, а также глубину проникновения лекарственных агентов в ткани [30]. Наибольшую эффективность HIPEC продемонстрировала именно в качестве адьювантного метода лечения при резектабельном РЖ. Воздействуя на свободные опухолевые клетки и эмболы сразу после выполненной гастрэктомии, можно предотвратить их имплантацию и последующий перитонеальный рецидив [31]. Показанием к CRS + HIPEC при раке желудка с перитонеальным канцероматозом является ограниченная диссеминация по брюшине (PCI < 7) при условии выполнения полной циторедукции CC-0 [32].

Клеточная кинетика Гомперца постулирует, что на начальных стадиях рост опухолевых клеток экспоненциальный. В дальнейшем кровоснабжение опухоли уменьшается, что замедляет ее рост. Таким образом, уменьшив количество опухолевой массы за счет циторедукции, можно позволить опухолевым клеткам повторно войти в пролиферативную фазу клеточного цикла и, возможно, сделать их более чувствительными к противоопухолевым агентам. Данная теория служит основанием методов CRS и HIPEC. Важность удаления опухоли с помощью CRS дополнительно подчеркивается концепцией, согласно которой внутрибрюшная химиотерапия проникает в очаг канцероматоза путем простой диффузии, и глубина проникновения ограничена 2–3 мм [26, 33]. Гипертермия увеличивает чувствительность опухолевых клеток к цитотоксическим агентам и увеличивает эффективность некоторых цитостатиков (оксалиплатин, цисплатин, митомицин С). При этом концентрация препарата примерно в 20 раз выше, чем в плазме [31, 32]. За счет гемато-перитонеального барьера достигается минимизация системной токсичности. В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального режима приема лекарств или стратегии дозирования. Митомицин С, цисплатин и таксаны обладают характеристиками идеального

лекарства (подтвержденная системная активность, синергетическая с гипертермией активность и токсичность, пропорционально зависящая от концентрации) и являются наиболее часто используемыми агентами [13].

В 2017 г. во Франции группами BIG RENAPE и FREGAT под руководством P.E. Vonnot [34] проведено ретроспективное клиническое исследование CYTO-CHIP, в котором сравнивали группы больных РЖ с перитонеальным канцероматозом, получавших циторедуктивную хирургию (CRS) – группа А, с пациентами после циторедуктивной хирургии и гипертермической внутрибрюшной химиотерапией (CRS + HIPEC) – группа В. В исследование включено 277 пациентов, из 19 французских центров, за период с 1989 по 2014 г., получавших полную циторедуктивную хирургию (CC-0 или CC-1), из них в группу А – 97 больных, в группу В – 180 пациентов. Распространение ПК оценивали с помощью индекса перитонеального канцероматоза (PCI). Регрессивная модель пропорциональных рисков Кокса с обратной вероятностью взвешивания лечения (IPTW) на основе оценки склонности использовалась для оценки эффекта HIPEC и учета смешивающих факторов. Авторы утверждают, что HIPEC способствовал увеличению общей выживаемости. Медиана ОВ составила 18,8 против 12,1 мес ($p < 0,05$). Это лечение, при реализации оптимальной CRS, следует рассматривать как золотой стандарт, поскольку результаты химиотерапии остаются неудовлетворительными [34].

Лапароскопическая гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия с последующей циторедуктивной хирургией (LS-HIPEC + CRS)

С 2014 г. в ряде специализированных медицинских центров пациентам с РЖ с ПК, при индексе перитонеального канцероматоза менее 7, выполняется лечение, состоящее из комбинации лапароскопической гипертермической внутрибрюшной химиотерапии и последующей циторедуктивной хирургии (LS-HIPEC + CRS). T.E. Newhook et al. сообщают, что 44 пациентам была проведена 71 процедура LS-HIPEC. На момент постановки диагноза у 30 (68 %) пациентов был выраженный канцероматоз, у 14 (32 %) – изолированные перитонеальные диссеминаты. LS-HIPEC включала 60-минутную перфузию митомицина С (30 мг) и цисплатина (200 мг) с температурой притока 41–42 °С и температурой на выходе – 39–40 °С. После получения отрицательного результата цитологического исследования 11 (25 %) пациентам выполнена паллиативная гастрэктомия. По мнению авторов, лапароскопическая HIPEC является безопасной процедурой и может применяться при перитонеальных метастазах рака желудка. Однако для определения оптимального режима и времени

HIPEC по сравнению с системной терапией необходимы дальнейшие исследования, чтобы максимально снизить риски осложнений [35, 36].

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением в сочетании с системной химиотерапией (PIPAC – pressured intraperitoneal aerosol chemotherapy)

PIPAC представляет собой новый подход к внутрибрюшной химиотерапии. Впервые данная процедура была осуществлена в 2011 г. в Мюнстерском университете (Германия) [37]. В августе 2013 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена проведена первая процедура PIPAC в России [38]. Принцип действия методики основан на физических свойствах газов, находящихся под давлением. При введении мелкодисперсного аэрозоля отмечается более равномерное распределение химиопрепарата, увеличивается глубина проникновения в опухолевые ткани по сравнению с обычным внутриполостным введением или HIPEC [39]. Для включения в протокол лечения пациентам выполняют диагностическую лапароскопию или лапаротомию с оценкой PCI и морфологической верификацией. На первом этапе лечения проводят 4 курса системной химиотерапии по схеме XELOX. Далее 3 сеанса PIPAC с интервалом 6 нед. Между сеансами проводят 2 курса системной химиотерапии по схеме XELOX. Во время процедуры PIPAC эвакуируется асцит с замером объема жидкости. Далее через один из троакаров вводится форсунка-распылитель, подключенная к ангиоинжектору высокого давления. Осуществляется равномерное распыление растворов химиопрепаратов. Химиотерапевтический аэрозоль (цисплатин в дозе 7,5 мг/м² в 150 мл 0,9 % NaCl, доксорубин 1,5 мг/м² в 50 мл 0,9 % NaCl) выдерживается в течение 30 мин на фоне постоянного карбоксиперитонеума (12 мм рт. ст.) [40]. Пациент выбывает из исследования, в случае прогрессирования опухолевого процесса на фоне лечения. Критерии прогрессирования: нарастание PCI, специфического асцита, отсутствие лечебного патоморфоза, появление отдаленных лимфогенных и гематогенных метастазов, urgentных осложнений. В случае эффективного лечения пациенту выполняется циторедуктивная хирургия. Медиана общей выживаемости составила 15,6 мес против 12 мес при химиотерапии, но несколько хуже, чем при CRS + HIPEC, – 18,8 мес ($p < 0,05$) [40]. В связи с чем целесообразнее выполнять циторедуктивное оперативное лечение в комбинации с HIPEC, однако данная опция возможна только в крупных онкологических центрах.

Результаты лечения больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом подробно проанализированы в проспективном исследовании PIPAC-OPC1 [41]. В настоящее время проводится исследование PIPAC-OPC2, которое должно завершиться в 2022 г. [5, 42]. Следует отметить, что

РIPAC с низкими дозами цисплатина и доксорубина может вызвать объективный ответ опухоли у отдельных пациентов с РЖ с ПК, что позволяет выполнить циторедуктивное хирургическое лечение и увеличить медиану общей выживаемости. РIPAC – это малоинвазивный и безопасный метод паллиативного лечения больных раком желудка с синхронным перитонеальным канцероматозом, который позволяет в большинстве случаев увеличить медиану общей выживаемости и качество жизни [5, 40, 42, 43]. Однако, на наш взгляд, целесообразно первым этапом выполнять оптимальное циторедуктивное оперативное вмешательство, после чего проводить процедуру РIPAC, это, вероятно, позволит увеличить эффективность лечения больных РЖ с перитонеальным канцероматозом.

Заключение

Данные, полученные исследователями из Франции [34] и Нидерландов [43] о естественном течении рака желудка без специализированного лечения, продемонстрировали, что прогноз РЖ с ПК даже хуже, чем ожидалось, – общая выживаемость менее 5 мес. Перитонеальный канцероматоз является наиболее частой и агрессивной формой метастазирования и прогрессирования при раке желудка. Медиана общей выживаемости у таких пациентов менее 12 мес, и современные методы лечения не могут улучшить этот показатель [44].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. *Worldwide cancer data*. [Internet]. URL: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/worldwide-cancer-data/> (cited 01.2019).
3. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. М., 2020. 252 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow, 2020. 252 p. (in Russian)].
4. El-Sedfy A., Brar S.S., Coburn N.G. Current role of minimally invasive approaches in the treatment of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 14; 20(14): 3880–8. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.3880.
5. Ellebaek S.B., Gravensen M., Detlefsen S., Lundell L., Frstrup C.W., Pfeiffer P., Mortensen M.B. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) of peritoneal metastasis from gastric cancer: a descriptive cohort study. *Clin Exp Metastasis*. 2020; 37: 325–32. doi: 10.1007/s10585-020-10023-5.
6. Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., Соболев Д.Д., Уткина А.Б., Кузнецова О.С. Лечение больных раком желудка с канцероматозом брюшины. Современный взгляд и перспективы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017. 6(6): 4–13. [*Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Bolotina L.V., Sobolev D.D., Utkina A.B., Kuznetsova O.S. Treatment of patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis: current views and perspectives*. *Oncology. P. A. Herzen Journal*. 2017. 6(6): 4–13. (in Russian)].
7. Fujitani K., Yang H.-K., Mizusawa J., Kim Y.-W., Terashima M., Han S.-U., Iwasaki Y., Hyung W.J., Takagane A., Park D.J., Yoshikawa T., Hahn S., Nakamura K., Park C.H., Kurokawa Y., Bang Y.-J., Park B.J., Sasako M., Tsujinaka T., REGATTA study investigators. Gastroctomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curative factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar; 17(3): 309–18. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.
8. Калинин А.Е., Гуцин В.В. Принятие хирургических решений при лечении больных метастатическими злокачественными опухолями. Хирургическое лечение перитонеального канцероматоза. *Практическая онкология*. 2016. 17(3): 119–28. [*Kalinin A.E., Gushchin V.V. Surgical decision making in treating patients with metastatic tumors. focus on surgical treatment of peritoneal carcinomatosis*. *Practical Oncology*. 2016. 17(3): 119–28. (in Russian)].

Циторедуктивная хирургия и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия (CRS + HIPEC) в качестве комплексной стратегии лечения РЖ с ПК предлагают многообещающие преимущества. В настоящее время CRS + HIPEC может увеличить медиану ОВ примерно до 15 мес, что существенно выше, чем при традиционной терапии [20, 45]. Важен тщательный отбор пациентов для CRS + HIPEC. Индекс перитонеального канцероматоза (PCI) и степень циторедукции (CCR) являются двумя ключевыми прогностическими факторами для увеличения медианы общей выживаемости [20, 27]. По данным литературы, нет четкой корреляции между уровнем индекса перитонеального канцероматоза и продолжительностью жизни пациентов. Вероятно, это связано с тем, что критерием включения во все вышеописанные протоколы лечения пациентов, страдающих раком желудка с синхронным канцероматозом, служит (PCI<7). Таким образом, из всего массива пациентов с IV стадией рака желудка специализированному паллиативному лечению подлежит менее 20–25 %. В настоящее время не существует стандартного протокола HIPEC, который регламентирует продолжительность процедуры, скорость потока, температуру, выбор препарата или технику. Отсутствуют контрольные исследования, оценивающие эти параметры [46, 47].

9. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershengrad J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar; 67(2): 93–9. doi: 10.3322/caac.21388.
10. Gamboa A.C., Winer J.H. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer. *Cancers*. 2019; 11: 1662. doi: 10.3390/cancers11111662.
11. Glehen O., Passot G., Villeneuve L., Vaudoyer D., Bin-Dorel S., Boschetti G., Piaton E., Garofalo A. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer*. 2014; 14: 183.
12. Yonemura Y., Canbay E., Ishibashi H., Hirano M., Mizumoto A., Takao N., Ichinose M., Noguchi K., Motoi S., Liu Y., Wakama S., Cocolini F., Taniguchi K. Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the Treatment of Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer. *Cancer Regional Therapy*. 2020. doi: 10.1007/978-3-030-28891-4_10.
13. Brücher B.L., Piso P., Verwaal V., Esquivel J., Derraco M., Yonemura Y., Gonzalez-Moreno S., Pelz J., Königsrainer A., Ströhlein M., Levine E.A., Morris D., Bartlett D., Glehen O., Garofalo A., Nissan A. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC-overview and basics. *Cancer Invest*. 2012 Mar; 30(3): 209–24. doi: 10.3109/07357907.2012.654871.
14. Maeda H., Kobayashi M., Sakamoto J. Evaluation and treatment of malignant ascites secondary to gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 21; 21(39): 10936–47. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.10936.
15. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. [Internet]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (cited 18.10.2019).
16. Yonemura Y., Prabhu A., Sako S., Ishibashi H., Mizumoto A., Takao N., Ichinose M., Motoi S., Liu Y., Nishihara K., Brandl A., Fushida S. Long Term Survival after Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Chemotherapy in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis. *Cancers*. 2020; 12 (1): 116. doi: 10.3390/cancers12010116.

17. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? Практическая онкология. 2014; 15(2): 93–100. [Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu. Cyto-reductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cyto-reduction?). Practical Oncology. 2014; 15(2): 93–100. (in Russian)].
18. Sugarbaker P.H., Van der Smitten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7: 29–44. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.105.
19. Kono K., Yong W.P., Okayama H., Shabbir A., Momma T., Ohki S., Takenoshita S., So J. Intraperitoneal chemotherapy for stomach cancer with peritoneal disease: the experience of Singapore and Japan. *Gastric Cancer.* 2017; 20: 122–7. doi: 10.1007/s10120-016-0660-y.
20. Walker J.L., Brady M.F., Wenzel L., Fleming G.F., Huang H.Q., DiSilvestro P.A., Fujiwara K., Alberts D.S., Zheng W., Tewari K.S., Cohn D.E., Powell M.A., Van Le L., Davidson S.A., Gray H.J., Rose P.G., Aghajanian C., Myers T., Alvarez Secord A., Rubin S.C., Mannel R.S. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2019 Jun 1; 37(16): 1380–90. doi: 10.1200/JCO.18.01568.
21. Cascales-Campos P.A., López-López V., Torres-Melero J., Arjona A., Muñoz-Casares F.C., Barrios P., Morales R., Breicha-Boix P., González-Bayón L., González-Moreno S., Gil J. Survival outcomes in patients aged 75 years and over with peritoneal colorectal carcinomatosis after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): multicenter study of the Spanish Group of Peritoneal Cancer Surgery (GECOP). *Clin Transl Oncol.* 2020; 22: 130–6. doi: 10.1007/s12094-019-02124-9.
22. Quenet F., Elias D., Roca L., Goere D., Ghouti L., Pocard M., Facy O., Arvieux C., Lorimier G., Pezet D., Marchal F., Loi V., Meeus P., Forges H.D., Stanbury T., Paineau J., Glehen O. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol.* 2018; 39:1.
23. Armstrong D.K., Walker J.L. Role of Intraperitoneal Therapy in the Initial Management of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(27): 2416–9.
24. Yoshida K., Yamaguchi K., Okumura N., Tanahashi T., Kadera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer.* 2016 Apr; 19(2): 329–38. doi: 10.1007/s10120-015-0575-z.
25. Ansari N., Chandrakumaran K., Dayal S., Mohamed F., Cecil T.D., Moran B.J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Jul; 42(7): 1035–41. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.017.
26. Sugarbaker P.H. Prevention and Treatment of Peritoneal Metastases from Gastric Cancer. *J Clin Med.* 2021; 10(9): 1899. doi: 10.3390/jem10091899.
27. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Management of gastric metastases. *Cancer.* 2020; 126(11): 2541–6. doi: 10.1002/cncr.32868.
28. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Illerhaus G., Martens U.M., Stoehlmacher J., Schmalenberg H., Luley K.B., Prasnikař N., Egger M., Probst S., Messmann H., Moehler M., Fischbach W., Hartmann J.T., Mayer F., Höfkes H.-G., Koenigsmann M., Arnold D., Kraus T.W., Grimm K., Berkhoff S., Post S., Jäger E., Bechstein W., Ronellenfötsch U., Mönig S., Hofheinz R.D. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 1; 3(9):1237–44. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.
29. Хомяков В.М., Соболев Д.Д., Колобаев И.В., Чайка А.В., Уткина А.Б., Корниецкая А.Л., Виндиза Ф.Р., Рябов А.Б. Конверсионная хирургия при раке желудка IV стадии. Обзор литературы и опыт МНИОИ Им. П.А. Герцена. Вопросы онкологии. 2020; 66(1). С. 50–7. [Khomyakov V.M., Sobolev D.D., Kolobaev I.V., Chaika A.V., Utkina A.B., Kornitskaya A.L., Vindiza F.R., Ryabov A.B. Conversion surgery for stage IV gastric cancer. Literature review and experience of the Herzen Moscow State Research Institute. *Problems in Oncology.* 2020; 66(1): 50–7. (in Russian)].
30. Sun F., Feng M., Guan W. Mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Oncol Lett.* 2017 Dec; 14(6):6991–8. doi: 10.3892/ol.2017.7149.
31. Yonemura Y., Iahibashi H., Sako S., Mizumoto A., Takao N., Ichinose M., Motoi S., Liu Y., Wakama S., Kamada Y., Nishihara K. Advances with pharmacotherapy for peritoneal metastasis. *Exp Opin Pharmacother.* 2020; 21(16): 2057–66. doi: 10.1080/14656566.2020.1793957.
32. Chia C.S., You B., Decullier E., Vaudoyer D., Lorimier G., Abboud K., Bereder J.-M., Arvieux C., Boschetti G., Glehen O., BIG RENAPE Group. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol.* 2016 Jun; 23(6): 1971–9. doi: 10.1245/s10434-015-5081-3.
33. *Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy in Gastric Cancer (PIPAC-GA01).* [Internet]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854255> (cited 04.01.2018).
34. Bonnot P.E., Piessen G., Pocard M., Meunier B., Bereder J.M., Abboud K., Marchal F., Quenet F., Goere D., Msika S., Arvieux C., Pirro N., Wernert R., RAT P., Pezet D., Lefevre J., Courvoisier T., Kianmanesh R., Meeus P., Glehen O.; FREGAT and BIG-RENAPE Networks. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 10; 37(23): 2028–40. doi: 10.1200/JCO.18.01688.
35. Newhook T.E., Agnes A., Blum M., Estrella J.S., Das P., Ho L., Ajani J.A., Minsky B.D., Mansfield P., Badgwell B.D. Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy is Safe for Patients with Peritoneal Metastases from Gastric Cancer and May Lead to Gastrectomy. *Ann Surg Oncol.* 2019 May; 26(5): 1394–1400. doi: 10.1245/s10434-018-07140-7.
36. Badgwell B., Blum M., Das P., Estrella J., Wang X., Ho L., Fournier K., Royal R., Mansfield P., Ajani J. Phase II Trial of Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Peritoneal Carcinomatosis or Positive Peritoneal Cytology in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2017 Oct; 24(11): 3338–44. doi: 10.1245/s10434-017-6047-4.
37. Solass W., Kerb R., Mürdter T., Giger-Pabst U., Strumberg D., Tempfer C., Zieren J., Schwab M., Reymond M.A. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2014 Feb; 21(2): 553–9. doi: 10.1245/s10434-013-3213-1.
38. Каприн А.Д., Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., Иванов А.В., Черемисов В.В., Колобаев И.В., Чайка А.В., Соболев Д.Д., Крамская Л.В., Уткина А.Б. Внутривнутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением у больных диссеминированным раком желудка. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016; 5(2): 12–8. [Kaprin A.D., Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Bolotina L.V., Ivanov A.V., Cheremisov V.V., Kolobaev I.V., Chaika A.V., Sobolev D.D., Kramskaya L.V., Utkina A.B. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in patients with disseminated gastric cancer. *Oncology. P.A. Herzen Journal.* 2016; 5(2): 12–8. doi: 10.17116/onkolog20165212-18. (in Russian)].
39. Dakwar G.R., Shariati M., Willaert W., Ceelen W., de Smedt S.C., Remaut K. Nanomedicine – based intraperitoneal therapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis – Mission possible? *Adv Drug Deliv Rev.* 2017 Jan 1; 108: 13–24. doi: 10.1016/j.addr.2016.07.001.
40. Хомяков В.М., Рябов А.Б., Колобаев И.В., Болотина Л.В., Уткина А.Б., Соболев Д.Д., Кузнецова О.С., Каприн А.Д. Внутривнутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением в сочетании с системной химиотерапией – новый подход в лечении больных раком желудка с перитонеальным карциноматозом. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(4): 49–58. [Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Kolobaev I.V., Bolotina L.V., Utkina A.B., Sobolev D.D., Kuznetsova O.S., Kaprin A.D. Intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure in combination with systemic chemotherapy – a new approach in the treatment of patients with gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2020; 19(4): 49–58. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-49-58. (in Russian)].
41. Gravervsen M., Detlefsen S., Bjerregaard J.K., Fristrup C.W., Pfeiffer P., Mortensen M.B. Prospective, single-center implementation and evaluation of intraperitoneal aerosol pressure chemotherapy (PIPAC) response for peritoneal metastases. *Adv Med Oncol.* 2018. doi: 10.1177/1758835918777036.
42. Solass W., Sempoux C., Carr N.J., Bibeau F., Neureiter D., Jäger T., Caterino T.D., Brunel C., Klieser E., Fristrup C.W., Mortensen M.B., Detlefsen S. Reproducibility of the peritoneal regression grading score for assessment of response to therapy in peritoneal metastasis. *Histopathology.* 2019 Jun; 74(7): 1014–24. doi: 10.1111/his.13829.
43. Thomassen I., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., Luyer M.D., Bosscha K., Nienhuijs S.W., Lemmens V.E., de Hingh I.H. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014 Feb 1; 134(3): 622–8. doi: 10.1002/ijc.28373.
44. Ji Z.-H., Peng K.-W., Yu Y., Li X.-B., Yonemura Y., Liu Y., Sugarbaker P.H., Li Y. Current status and future prospects of clinical trials on CRS+HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases. *Int J Hyperthermia.* 2017 Aug; 33(5): 562–70. doi: 10.1080/02656736.2017.1283065.
45. Seshadri R.A., Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for stomach cancer. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 1114–30.
46. Levine E.A., Stewart J.H., Shen P., Russell G.B., Loggie B.L., Votanopoulos K.I. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface

malignancy: experience with 1,000 patients. *J Am Coll Surg.* 2014 Apr; 218(4): 573–85. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.013.

47. *Coccolini F., Campanati L., Catena F., Ceni V., Ceresoli M., Jimenez Cruz J., Lotti M., Magnone S., Napoli J., Rossetti D., De Iaco P., Frigerio L., Pinna A., Runnebaum I., Ansaloni L.* Hyperthermic intrap-

eritoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol.* 2015 Jan; 26(1): 54–61. doi: 10.3802/jgo.2015.26.1.54.

Поступила/Received 23.06.2021
Принята в печать/Accepted 24.11.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маркович Виталий Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru. SPIN-код: 2954-8330. ORCID: 0000-0002-7599-1211.

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5662-6431. Researcher ID (WOS): D-1176-2012. Author ID (Scopus): 6507842873. ORCID: 0000-0002-0884-1838.

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7650-2129. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2546-0181. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author-ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

Попова Наталья Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7672-1029. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

Цыганов Матвей Михайлович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1253-0240. Researcher ID (WOS): A-7212-2014. Author-ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

Левонян Левон Владимирович, врач-онколог отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2084-0085. ORCID 0000-0003-4742-9050.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6510-9849. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author-ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Подолько Данил Владиславович, врач-онколог отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-7725-176X.

Цыденова Ирина Александровна, лаборант-исследователь лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2254-6961.

Ибрагимова Марина Константиновна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2340-1628. Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

ВКЛАД АВТОРОВ

Маркович Виталий Александрович: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста.

Тузиков Сергей Александрович: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Родионов Евгений Олегович: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Литвяков Николай Васильевич: анализ полученных данных, редактирование.

Попова Наталья Олеговна: анализ полученных данных, редактирование.

Цыганов Матвей Михайлович: анализ полученных данных, редактирование.

Левонян Левон Владимирович: сбор материала, анализ полученных данных.

Миллер Сергей Викторович: анализ полученных данных, редактирование.

Подолько Данил Владиславович: сбор материала, анализ полученных данных.

Цыденова Ирина Александровна: анализ полученных данных.

Ибрагимова Марина Константиновна: анализ полученных данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy A. Markovich, MD, Junior Researcher, Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru. SPIN-code: 2954-8330. ORCID: 0000-0002-7599-1211.

Sergey A. Tuzikov, MD, DSc, Professor, Head of Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Professor of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 5662-6431. Researcher ID (WOS): D-1176-2012. Author ID (Scopus): 6507842873. ORCID: 0000-0002-0884-1838.

Evgeniy O. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Assistant of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 7650-2129. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Nikolay V. Litvyakov, DSc, Head of Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Center of Russia Academy of Sciences; Senior Researcher, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2546-0181. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author-ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

Natalia O. Popova, MD, PhD, Senior Researcher of Chemotherapy Department, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 7672-1029. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

Matvey M. Tsyganov, PhD, Senior Researcher, Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 1253-0240. Researcher ID (WOS): A-7212-2014. Author-ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

Levon V. Levonyan, MD, Oncologist, Thoracic Oncology Department, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2084-0085. ORCID 0000-0003-4742-9050.

Sergey V. Miller, MD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 6510-9849. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author-ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Danil V. Podolko, MD, Oncologist, Thoracic Oncology Department, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7725-176X.

Irina A. Tsydenova, Laboratory of Viral Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2254-6961.

Marina K. Ibragimova, Junior Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2340-1628. Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vitaliy A. Markovich: study conception and design, data collection, data analysis, writing of the manuscript, final approval of the manuscript.

Sergey A. Tuzikov: study conception and design, data collection, data analysis, editing of the manuscript.

Evgeniy O. Rodionov: study conception and design, data analysis, editing of the manuscript.

Nikolay V. Litvyakov: data analysis, editing of the manuscript.

Natalia O. Popova: data analysis, editing of the manuscript.

Matvey M. Tsyganov: data analysis, editing of the manuscript.

Levon V. Levonyan: data collection, data analysis.

Sergey V. Miller: data analysis, editing of the manuscript.

Danil V. Podolko: data collection, data analysis.

Irina A. Tsydenova: data analysis.

Marina K. Ibragimova: data analysis.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.